Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

VERSUCHE ÜBER EINEN STRAHLENSCHUTZEFFEKT VON BIENENGIFT UND APAMIN AN RATTEN BEI RÖNTGENGANZKÖRPERBESTRAHLUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hermann Julius Lang
aus Memmingen

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

VERSUCHE ÜBER EINEN STRAHLENSCHUTZEFFEKT VON BIENENGIFT UND APAMIN AN RATTEN BEI RÖNTGENGANZKÖRPERBESTRAHLUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hermann Julius Lang
aus Memmingen

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. H. B r a u n

Korreferent: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Würzburg

M E I N E N E L T E R N

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0034

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Literaturübersicht	1
II. Material und Methode	7
1. Voraussetzungen beim biologischen Strahlenversuch	7
2. Versuchstiere	7
3. Bestrahlungsdaten	8
4. Untersuchte Substanzen	9
5. Übersicht der Versuchsanordnung	10
III. Versuche zur Toxizität	12
IV. Durchführung und Ergebnisse der Versuche	14
1. Schutzeffekt von Bienengift und Apamin bei Bestrahlung mit 950 und 640 R	14
2. Abhängigkeit des Schutzeffektes von der verabreichten Bienengiftmenge	17
3. Abhängigkeit des Schutzeffektes vom Zeitpunkt der Injektion vor der Bestrahlung mit 640 R	19
V. Diskussion	21
VI. Zusammenfassung	33
VII. Tabellen und Abbildungen	36
VIII. Literaturverzeichnis	I

E i n l e i t u n g

Wenn energiereiche Strahlen auf lebende Substanzen einwirken, kommt es direkt durch Ionisation oder indirekt über die Bildung von Radikalen in der Umgebung der Reaktionsorte zu Änderungen in den bestrahlten Bereichen der Zellen. Diese Veränderungen werden zum Ausgangspunkt von Reaktionen, die als Bestrahlungseffekt erscheinen (23, 48).

Der direkten Strahlenwirkung liegt die 1922 von D e s s a u e r formulierte Theorie der direkten Treffer zugrunde, die von C r o w t h e r zur Treffbereichstheorie erweitert wurde (10, 12). Untersuchungen von R i s s e (74) und W e i ß (84) über den chemischen Mechanismus von Röntgenstrahlen in Wasser und wässerigen Lösungen wiesen auf die indirekte Strahlenwirkung hin. Dabei entstehen reaktionsfähige Radikale, die nur gering rekombinieren, bei Anwesenheit von Sauerstoff jedoch Hydroperoxylradikale und Peroxyde bilden. Auf anwesende gelöste Substanzen können sie oxydierend oder reduzierend einwirken (11, 22, 48, 49, 50, 72).

Unter der Annahme, daß es im Organismus mit seinem Wasserreichtum zu einem entsprechenden Vorgang der Strahlenwirkung kommt, wurden die Möglichkeiten eines biologisch-chemischen Strahlenschutzes geprüft.

Die grundlegenden Arbeiten von P a t t und Mitarb. (69. 70), H e r v e und B a c q (36) bestätigten diese Überlegungen. Durch zahlreiche weitere Versuche sind bis heute eine große Anzahl von Strahlenschutzsubstanzen aus den verschiedensten Stoffgruppen gefunden worden.

L a n g e n d o r f f ordnet sie folgendermaßen: (48)

Schwefelhaltige Stoffe wie Cystein, Cystamin, Cysteamin, BAL und AET

Pharmakologisch aktive Stoffe wie Tryptamin, Benzedrin

Metabolite wie Glucose und Brenztraubensäure

Stoffe mit besonderem Wirkungscharakter wie Na-Cyanid, Thioharnstoff

Vitamine wie Pyridoxal-5-Phosphat und 5-Mercaptopyridoxin

Biogene Amine wie Histamin

und Östrogene

Ähnliche Einteilungen finden sich auch bei anderen Autoren (3, 59).

Über welchen Mechanismus diese Schutzstoffe im Organismus wirksam werden, ist noch nicht eindeutig geklärt. Für die Wirkungsweise einer Substanz kommen meist mehrere Möglichkeiten in Be-

tracht. So wurde bereits allein durch die Senkung des Sauerstoffpartialdrucks bei der Röntgenganzkörperbestrahlung von Ratten ein Schutzeffekt erzielt (39). Die Abwesenheit von Sauerstoff verhindert bei Bestrahlen von wässerigen Lösungen die Radikal- und Peroxydbildung und kann so die Strahlenwirkung über den indirekten Weg reduzieren. Nicht alle Stoffe, die die Sauerstoffspannung im Gewebe zu senken vermögen, haben einen schützenden Effekt (2, 48). Auch solchen Substanzen, die mit den "strahlenempfindlichen Bereichen" der bestrahlten Substanz um die Radikale konkurrieren, kommt ein Schutzeffekt zu, wobei aber wiederum nicht alle "Radikalfänger" Schutzsubstanzen sind. Temperatursenkung bei Bestrahlung (8) und temperatursenkende Pharmaka (56) können die Überlebenszeit von Tieren verlängern oder die Überlebensrate erhöhen. Die Fähigkeit eines Stoffes, eine Hypothermie zu bewirken, führt nicht in jedem Fall zu einer Resistenzsteigerung. Schwefelhaltige Stoffe sollen in der Lage sein, mit den Makromolekülen der strahlenempfindlichen Bereiche Disulfidbindungen einzugehen. Dabei sollen sie die von Targetmolekülen aufgenommene Energie auf sich ableiten, bevor es zu einer Schädigung gekommen ist. Es wird auch diskutiert, ob die schwefelhaltigen Stoffe über die Disulfidbindung die Ausbildung von

schädigenden Radikalzuständen der Targetmoleküle verhindern. Auch dazu muß man bemerken, daß nicht alle Elektronendonatoren über diesen Mechanismus wirken können. Nach B a c q führen Stoffe mit SH-Gruppen zu einem chemischen Schock. Andere Schutzstoffe, die über die angeführten Hypothesen nicht zu wirken vermögen, sollen Enzymsysteme vorübergehend beeinflussen können. Viele Substanzen dürften über mehrere der dargelegten Mechanismen ihren Schutzeffekt erzielen (2, 3, 5, 20, 23, 43, 44, 48, 53, 58, 60).

Unter den auf das ZNS wirkenden Pharmaka fand man Schutzsubstanzen, von denen ein Teil erregend, der andere Teil mehr dämpfend wirkt. Die erregende wie auch die dämpfende Wirkung allein scheint für eine Resistenzerhöhung gegenüber Strahlen nicht ausreichend zu sein. Dabei ist nach L a n g e n d o r f f und Mitarb. auch auf die Beziehung zum Hypophysen-Nebennierensystem zu achten (51, 54, 56).

Die nach R a j e w s k y (71) bei der Bestrahlung auf "molekularer und zellulärer Ebene sowie auf der Ebene der Zellsysteme und Organismen" ausgelösten Vorgänge bedingen Folgereaktionen, die unter dem Bild des akuten Strahlensyndroms und der Bestrah-

lungsspätschäden erscheinen (1, 45, 46). Durch zahlreiche Beobachtungen bei Tierexperimenten und Strahlenunfällen wie bei den Atombombenexplosionen (61) gemachten Erfahrungen ist die klinische Symptomatik dieses Syndroms bekannt. Je nach der verabreichten Strahlendosis und Dosisleistung und den sich daraus ergebenden Schädigungen kommt es zu unterschiedlichen Verlaufsformen. So kennt man Bilder, bei denen die Symptome von seiten des Zentralnervensystems oder des Stoffwechsels und Gefäßapparates oder des hämopoetischen Systems überwiegen und zu einem "neurologischen", "gastrointestinalen" oder "hämatologischen Tod" führen (4, 18, 19, 38, 57, 61, 73, 78 - 82, 88). So kommt es unter anderem zu Blutdruckabfall, Freisetzung von Histamin, erhöhter Kapillarpermeabilität, Hämorrhagie infolge Gefäßbrüchigkeit und Thrombopenie und schließlich zu einer Anämie. Interessanterweise sind dies Symptome und pathologische Befunde, wie sie auch nach Verabreichen von Bienengift auftreten und beschrieben worden sind (24, 26, 29, 41, 86).

Nach Versuchen von S h i p m a n und C o l e (76, 77) steigern prophylaktisch verabreichte, subtoxische Bienengiftmengen die Strahlenresistenz röntgenganzkörperbestrahlter Mäuse. 24 Stunden vor

Bestrahlung verabfolgten sie Mäusen subkutan Bienengift und bestrahlten sie mit tödlicher Dosis. Die Überlebensrate nach 30 Tagen betrug je nach verabreichter Giftmenge 70 bzw. 80 %, bei intraperitoneal appliziertem Gift nur 20 % gegenüber 0 % der lediglich mit Lösungsmittel behandelten Tiere. 30 Minuten vor der Bestrahlung oder unmittelbar danach injiziertes Bienengift hat keinen radioprotektiven Effekt. Auch mit einer 24 Stunden vor Bestrahlung subkutan gegebenen Polypeptidfraktion, die in der Hauptsache aus Melittin bestand, erhöhte sich die Überlebensrate auf 57 % gegenüber 0 % der Kontrollgruppe.

L a n g e n d o r f f erreichte sowohl mit Bienengift als auch mit Apamin, ebenfalls an Mäusen subkutan 24 Stunden vor Bestrahlung appliziert, eine Erhöhung der Überlebensrate von 0 auf 20 % nach tödlichen Strahlendosen und von 50 auf 95 % nach Bestrahlung mit der LD_{50} (52).

Inwieweit Bienengift auch einen Strahlenschutzeffekt an Ratten nach einer Röntgenganzkörperbestrahlung auszulösen vermag, und ob dieser Schutzeffekt durch die zentralerregende Substanz Apamin bedingt ist, soll diese Arbeit zu klären versuchen.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E

Im biologischen Strahlenversuch kann das Ergebnis durch viele Faktoren chemischer, physikalischer und biologischer Art beeinflußt werden. Daher ist nach Möglichkeit auf Einhaltung konstanter Versuchsbedingungen zu achten (48). Da die Strahlensensibilität von Tieren rhythmischen Tagesschwankungen wie auch jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, ist ein möglichst einheitlicher Zeitpunkt für die Bestrahlung zu wählen (21, 67, 68). Die Verwendung von Standardfutter, höchstmögliche Sauberkeit und regelmäßige Desinfektion der Ställe tragen dazu bei, Infektionen, die infolge der sich nach der Bestrahlung einstellenden Leukopenie und allgemeinen Schädigungen auftreten, weitgehendst auszuschließen (7, 14, 40, 47, 85).

Versuchstiere:

Als Versuchstiere dienten weibliche Albinoratten des Stammes "SIV 50" aus der Tierzuchtanstalt Ivanovas, Kissleg (Allgäu). Das ist ein genetisch ausgeglichener Bruder-Schwester-Inzuchtstamm, der vom Sprague Dawley-Stamm abstammt.
Zum Bestrahlungszeitpunkt waren die Ratten bei der ersten Versuchsreihe von Januar bis März 1968 im

Durchschnitt 200 Gramm schwer, bei der zweiten Versuchsreihe von April bis August 1968 wogen sie 110 - 170 Gramm und waren 8 - 10 Wochen alt. Ratten sind in diesem Alter für Strahleneinwirkung am empfindlichsten (87). In Drahtkäfigen (45 x 45 x 40 cm) waren jeweils bis zu 10 Tiere untergebracht (ausgenommen die ersten Versuche, bei denen aus technischen Gründen vorübergehend 25 Tiere im Käfig gehalten werden mußten). Die Käfige wurden 3 - 4mal in der Woche gereinigt, einmal wöchentlich gründlich mit Desinfektionslösung gewaschen. Sniff R-Rattenfutter (Futtermühle Georg Plange, Soest/Westfalen) und Leitungswasser erhielten die Tiere ad libitum.

Bestrahlung:

Nach wenigstens zehntägiger Eingewöhnung erhielten die Ratten eine Röntgenganzkörperbestrahlung von 640 R bzw. 950 R als Einzeldosis verabreicht. Dazu wurden sie einzeln in einen der Körpergröße der Tiere angepaßten, mit Luftlöchern versehenen Plexiglaskäfig gebracht. Auf diese Weise war ein dorsoventraler Strahlendurchgang gewährleistet (83). Es wurden jeweils drei Ratten gleichzeitig bestrahlt; zum Bestrahlen wurde das Therapiegerät Tuto Stabilivolt der Firma Siemens verwendet.

Bestrahlungsdaten: Röhrenspannung 180 KV; 15 mA; Filter 0,5 mm Cu; Dosisleistung 65 R/min; FHA 40 cm. Die Bestrahlungszeit für 640 R betrug 9 min 42 sec, für 950 R 14 min 23 sec. Bei der ersten Versuchsreihe wurde vor- und nachmittags, bei der zweiten Versuchsreihe nur vormittags bestrahlt.
Als Indikator der Strahlenwirkung diente die Überlebensrate 30 Tage nach der Bestrahlung. Sie wurde jeweils mit der Überlebensrate eines Vergleichskollektivs in Beziehung gesetzt.

Untersuchte Substanzen:

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen sollte der Einfluß von Bienengift (Gesamtgift) und Apamin (eine Fraktion des Gesamtgiftes) bei prophylaktischer Verabreichung auf die Verlängerung der Überlebenszeit bzw. die Erhöhung der Überlebensrate 30 Tage nach Bestrahlung geprüft werden. Die Substanzen wurden uns von der Firma Mack freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Dabei handelte es sich um lyophilisiertes Trockengift: Mack 1967. Das Gesamtgift wurde in physiologischer Kochsalzlösung, Apamin in destilliertem Wasser vor der Injektion gelöst. Bei der ersten Versuchsreihe war das Gift in größeren Mengen abgepackt, so daß es nicht bei jedem Versuch

aufgebraucht werden konnte. Zwischen den einzelnen Versuchen war es im Kühlschrank bei 4 °C aufbewahrt. Nach T e t s c h und W o l f ist Nativgift in phys. Kochsalzlösung unbegrenzt haltbar (81).
Das Gift wurde den Tieren subkutan verabfolgt.
Die Kontrollgruppen erhielten die der Giftlösung entsprechende Menge isotoner Kochsalzlösung zum gleichen Zeitpunkt appliziert.
Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt:
Vorversuch: Ermittlung der Toxizität von Bienengift und Apamin bei Ratten

Hauptversuche:

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

A. Bewirkt Bienengift einen Strahlenschutzeffekt bei Ratten, die einer Ganzkörperbestrahlung mit einer Dosis von 950 R bzw. 640 R ausgesetzt wurden?
B. Ist diese Schutzwirkung durch das zentralnervös wirkende Apamin bedingt?
C. Ist die Schutzwirkung vom Zeitpunkt der Injektion vor der Bestrahlung abhängig?
D. Wird der Schutzeffekt von der Dosierung des Giftes beeinflußt?

Dazu wurden folgende Versuche durchgeführt:

Ermittlung der Absterbekurven und Überlebensraten

I. Nach Bestrahlung mit 950 R bei prophylaktischer

Applikation von

1. Bienengift: 1,24 µg; 6,20 µg; 7,44 µg/g KG — 24 Std. v. Bestr.
2. Apamin: 0,03 µg/g KG — "
3. Isotoner NaCl-Lösung — "

II. Nach Bestrahlung mit 640 R bei prophylaktischer Applikation von

1. Bienengift: 7,44 µg/g KG — 24 Std. v. Bestr.
2. Apamin: 0,06 µg/g KG (intraperitoneal) — "
   0,15 µg/g KG (subkutan) — 12 "
3. Isotoner NaCl-Lösung — 24 "

(I + II wurden von Januar bis März durchgeführt)

III. Nach Bestrahlung mit 950 R bei prophylaktischer Applikation von

1. Bienengift: 3,0 µg; 6,0 µg; 8,0 µg/g KG — 24 Std. v. Bestr.
2. Apamin: 0,14 µg/g KG — "
3. Isotoner NaCl-Lösung — "

IV. Nach Bestrahlung mit 640 R bei prophylaktischer Applikation von

1. Bienengift: 6,0 µg/g KG — 24, 12, 6 Std. v. Bestr.
2. Apamin: 0,14 µg/g KG — " " " "
3. Isotoner NaCl-Lösung — " " " "

Versuche zur Toxizität

Die in der Literatur angegebenen Dosierungen für Bienengift und Apamin beziehen sich vorwiegend auf Mäuse. Für Ratten werden bei intravenöser Injektion von Bienengift 5 µg/g Körpergewicht als tödliche Dosis, 3 µg/g trotz Vergiftungserscheinungen als erträglich angegeben und 1 µg/g KG wird symptomlos vertragen. Die subkutane Verabfolgung von 1 µg/g KG Bienengift über mehrere Tage war gut verträglich (16, 65). Bei Mäusen ergab sich ein erheblicher Unterschied zwischen intravenöser und subkutaner Injektionsweise, so daß bei letzterer Applikationsart mehr als die doppelte Menge gespritzt werden konnte, um gleiche Symptome auszulösen (63, 81). Während für die weiße Maus für Bienengift und Apamin bei intravenöser Applikation (LD_{50} 3 - 4 mg/kg) die gleiche Empfindlichkeit angegeben wird, beträgt bei Ratten für Apamin die LD_{50} nur 2 mg/kg bei einer besseren Verträglichkeit von Gesamtbienengift (27, 31, 32).

Zu den vorliegenden Untersuchungen wurde die subkutane Applikationsform gewählt, weil damit S h i p m a n und C o l e bei Mäusen einen unvergleichlich höheren Schutzeffekt erzielen konnten als bei intraperitonealer Verabreichung (77).

Es wurden drei Ratten mit je 8,0 µg/g, eine mit 10,0 µg/g, eine mit 14,0 µg/g, eine mit 16,0 µg/g, eine mit 27,0 µg/g und zwei mit je 30,0 µg/g KG Bienengift gespritzt und 30 Tage lang beobachtet. Alle Tiere überlebten diesen Zeitraum. Bei den Tieren mit 27,0 µg und 30,0 µg kam es nach fünf Tagen zu Haarausfall und Nekrose über der Applikationsstelle. Diese Erscheinung wird in der Literatur als lokale Wirkung von Bienengift beschrieben (24, 26).
Zwei Tiere erhielten je 0,12 µg/g, zwei je 0,23 µg/g, eine je 0,6 µg/g KG Apamin gespritzt. Die Ratte mit 0,6 µg war vier Stunden nach der Injektion ad exitum gekommen. Ein Tier mit 0,23 µg Apamin zeigte bis zu 48 Stunden einen für Apamin bei Ratten typischen Erregungszustand und verstärkte Abwehrreaktion (31). Die Tiere mit 0,12 µg überlebten ohne Anzeichen einer toxischen Wirkung.

Bei den gesamten späteren Versuchen verstarb kein Tier an der Giftwirkung, weder zwischen dem Zeitpunkt der Injektion und Bestrahlung, noch bevor der Tod auch durch die Strahleneinwirkung bedingt sein konnte.

DURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE DER HAUPTVERSUCHE

1. Schutzeffekt von prophylaktisch verabreichtem Bienengift und Apamin nach einer Ganzkörperbestrahlung im letalen (950 R) und im subletalen (640 R) Dosenbereich

50 Ratten wurde 24 Stunden vor der Bestrahlung subkutan 1,24 µg/g KG Bienengift, einer weiteren Gruppe von 50 Tieren eine entsprechende Menge des Lösungsmittels (isotone NaCl-Lösung) injiziert.
In gleicher Weise wurde 50 Ratten je 0,03 µg/g KG Apamin appliziert. Diese Dosis entspricht dem prozentualen Anteil des Apamins am Gesamtgift. Nach Bestrahlung sämtlicher Tiere mit 950 R wurde die Überlebensrate nach 30 Tagen ermittelt. Der Verlauf der Absterbekurven der drei Gruppen wurde verglichen. Wie aus Abb. 1 zu ersehen ist, waren alle mit Apamin vorbehandelten Tiere am sechsten, die Kontrolltiere am siebten und die Tiere, die Bienengift erhielten, am achten Tage nach Bestrahlung tot. Die drei Kurven zeigen einen ähnlichen Verlauf.
In einer zweiten Versuchsreihe wurde diese Untersuchung wiederholt. Dabei wurde 18 Ratten je 6,0 µg/g Bienengift und 18 Ratten je 0,14 µg/g Apamin (prozentualer Anteil am Gesamtgift) und 20 Ratten nur

Lösungsmittel 24 Stunden vor Bestrahlung verabfolgt. Nach Bestrahlung mit 950 R wurden wiederum die Absterbekurven ermittelt und verglichen. Abb. 2 zeigt, daß die mit Gift behandelten Tiere am achten Tage, die Kontrolltiere am neunten Tage verstorben waren. Die drei Kurven weisen nur geringe Abweichungen voneinander auf.

Zur Ermittlung der Überlebensrate 30 Tage nach Bestrahlung mit 640 R wurde 50 Ratten Lösungsmittel, 20 Ratten je 7,44 µg/g Bienengift subkutan, 21 Ratten je 0,06 µg Apamin/g Körpergewicht intraperitoneal 24 Stunden vor Bestrahlung und 20 Ratten je 0,15 µg Apamin subkutan 12 Stunden vor Bestrahlung injiziert (siehe Tab. 1).
Aus Abb. 3 und 4 ist ersichtlich, daß die Tiere mit Bienengift eine Überlebensrate von 55 % gegenüber der Kontrollgruppe mit 50 % aufweisen. Die Überlebensrate der Tiere mit Apamin (0,06 µg, i.p.) beträgt 48 %, bei den Tieren mit 0,15 µg Apamin (s.c. 12 Std. a. r.) 60 % gegenüber 50 % der Kontrolltiere.

In einem weiteren Versuch erhielten 20 Ratten je 6,0 µg/g Bienengift, 20 Ratten je 0,14 µg/g Apamin (diese Menge ist wiederum der prozentuale Anteil am Gesamtgift) und 20 Ratten nur Lösungsmittel subkutan 24 Std. vor Bestrahlung injiziert. Die Bestrah-

lung erfolgte mit 640 R (siehe Tab. 4).

In Abb. 5 sind die Überlebenskurven und -raten nach 30 Tagen aufgezeigt. Von den mit Bienengift geschützten Tieren überlebten 60 %, von den mit Apamin geschützten Tieren 45 % und von den ungeschützten Tieren nur 30 % die 30-Tagesgrenze.
Der Exitus der Tiere begann erst nach dem neunten Tag. Der Absterbebeginn der geschützten Tiere lag einen Tag vor dem der Kontrollgruppe.

2. Abhängigkeit des Strahlenschutzeffektes von der verabreichten Bienengiftmenge

Zur Ermittlung der Abhängigkeit des Strahlenschutzeffektes von der verabreichten Bienengiftmenge wurden die unter 1. beschriebenen Versuche folgendermaßen ergänzt:

24 Stunden vor Bestrahlung wurde neun Ratten der ersten Versuchsreihe (Jan. - März) je 6,2 µg/g und zwölf Ratten je 7,44 µg/g, zehn Ratten der zweiten Versuchsreihe (April - Aug.) 3,0 µg/g und zehn Ratten je 8,0 µg/g Bienengift subkutan appliziert. Die Bestrahlung erfolgte mit 950 R.
Abb. 6 und 7 zeigen die Überlebenskurven der mit 1,24 µg; 3,0 µg; 6,0 µg; 6,2 µg; 7,44 µg und 8,0 µg/g KG Bienengift geschützten Tiere im Vergleich mit den entsprechenden Kontrollgruppen.
Bei den mit 6,2 µg und 7,44 µg Bienengift geschützten Tieren ist die mittlere Überlebenszeit um etwa zwei Tage länger. Hier muß erwähnt werden, daß die Kontrollgruppe zu 25 Tieren pro Käfig gehalten wurde. Vergleicht man diese Überlebenskurve mit der in der zweiten Versuchsreihe ermittelten Kurve der Kontrollgruppe, so zeigen diese Kurven einen ähnlichen Verlauf. Ein Schutzeffekt ist daraus nicht abzuleiten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im letalen Dosisbereich bei den insgesamt 109 mit Bienengift vorbehandelten Tieren unabhängig von der Giftdosis kein Strahlenschutzeffekt verglichen mit 70 Ratten der Kontrollgruppe erzielt wurde. An den insgesamt 68 in gleicher Weise mit Apamin geschützten Tieren konnte ebenfalls kein Schutzeffekt gezeigt werden.

Im subletalen Dosisbereich betrug die Differenz der Überlebensrate nach 30 Tagen zur Kontrollgruppe bei den mit 7,44 µg Bienengift vorbehandelten Tieren 5 %, bei den mit 6,0 µg Bienengift geschützten Tieren 30 %. Die Ratten, die 0,14 µg Apamin erhielten, zeigten eine Überlebensrate, die 15 % über der Kontrollgruppe lag. 0,15 µg Apamin, subkutan 12 Stunden vor Bestrahlung, erhöhte die Überlebensrate um 10 %, 0,06 µg Apamin, intraperitoneal 24 Stunden vor Bestrahlung, erzielte eine schlechtere Überlebensrate als die Kontrollgruppe.

3. Abhängigkeit des Strahlenschutzeffektes durch prophylaktische Verabreichung von Bienengift und Apamin vom Zeitpunkt der Injektion vor der Bestrahlung mit 640 R

Zur Klärung dieser Frage wurde der unter 1. durchgeführte Versuch (6,0 µg Bienengift und 0,14 µg Apamin subkutan 24 Stunden vor Bestrahlung mit 640 R) folgendermaßen erweitert:
34 Ratten wurde je 6,0 µg Bienengift, 18 Ratten je 0,14 µg Apamin/g Körpergewicht, 27 Ratten Lösungsmittel subkutan 6 Stunden vor Bestrahlung appliziert. In gleicher Weise erhielten 20 Ratten je 6,0 µg Bienengift, 10 Ratten je 0,14 µg Apamin und 10 Ratten je 0,23 µg Apamin 12 Stunden vor Bestrahlung injiziert. Die Bestrahlung erfolgte mit 640 R.
In Tab. 2 und 4 sind diese Ergebnisse zusammengestellt. Die Überlebenskurven sind in Abb. 5, 8, 9 aufgezeichnet, Abb. 10 zeigt die Überlebensrate nach 30 Tagen.

Während Bienengift, 24 Stunden vor Bestrahlung verabreicht, die Überlebensrate um 30 % erhöht, zeigt es bei Applikation 6 Stunden a. r. keinen Schutzeffekt. Bei Applikation 12 Stunden a. r. sind die Tiere am 12. Tage tot, während von der Kontrollgruppe

19 % überleben.

Apamin erhöht 24 Stunden a. r. appliziert im Vergleich zur Kontrollgruppe die Überlebensrate um 15 %, 12 Stunden a. r. injiziert um 21 % und 6 Stunden vor Bestrahlung verabreicht um 22 %.

Die Tiere, die 0,23 µg Apamin erhielten, waren am 14. Tage alle gestorben. Die Strahlensensibilität dieser Ratten wurde durch das Gift erhöht (siehe Abb. 11).

D I S K U S S I O N

Der Diskussion sollen die pharmakologischen und biochemischen Wirkungen des Bienengifts und seiner Fraktionen, soweit sie für die Begründung eines Strahlenschutzeffektes von Bedeutung sind, zugrunde gelegt werden.

Aus Bienengift lassen sich elektrophoretisch sowie durch Gelbfiltration an Sephadex G 50 folgende Substanzen abtrennen: Histamin, Melittin, Apamin, FO-Komponenten (MCD-Peptid), Phospholipase A und B und Hyaluronidase (13, 26, 27, 63, 64). Das biogene Amin Histamin hat pharmakologisch nur geringe Bedeutung, da es am Gesamtextrakt lediglich einen Anteil von 0,1 - 1,5 % hat. Im Organismus soll es zusätzlich Histamin freisetzen. Jedoch ist noch kein selektiver oder allein auf Bienengifthistamin zurückgehender Effekt nachgewiesen (26).

Das im Bienengift zu 50 - 57 % vorkommende Melittin kann sowohl mengenmäßig als auch nach seiner pharmakologischen Wirkung als Haupttoxin bezeichnet werden. Es ist ein lineargebautes, basisches Polypeptid (Molekulargewicht 2850), bildet in Lösung Micellen aus 4 Einzelpeptiden. An biologische Objekte wird es stark absorbiert, erniedrigt die Oberflächen-

spannung des Wassers und stellt eine Invertseife auf Polypeptidbasis dar (29, 30, 42, 62). Auf Erythrozyten wirkt es direkt hämolysierend. Das Ausmaß der Hämolyse in vivo ist bis jetzt noch nicht erwiesen. Bei durch Melittin getöteten Tieren konnte eine geringe Hämolyse festgestellt werden (26). Nach R o t h s c h i l d wird durch Gabe von Bienengift Serotonin und Histamin in vivo freigesetzt. Auf intrakutane Injektion von Melittin und Phospholipase A wird lokal die Gefäßdurchlässigkeit erhöht (75). Melittin zerstört die Mastzellen und setzt somit Serotonin und Histamin frei und hat in höheren Dosen auch direkte Gefäßwirkung (26). Seine Wirkung auf das ZNS ist verglichen mit Apamin sehr gering.

K a i s e r und M i c h l berichten von einer deutlichen Beeinflussung des Blutbildes durch Gesamtgift. Nach kurzer Erythrocytose tritt beim Menschen Anämie auf (41). Die bei Melittin beobachtete Störung der Blutgerinnung ist durch die Hemmung des Thromboplastins und Fibrinogenfällung bedingt. Nach H a b e r m a n n (26, 28) wurden aber Blutungs- und Gerinnungszeit an Ratten und Kaninchen nach intravenöser Injektion nicht verlängert. Gesamtgift wie auch eine Polypeptidfraktion, hauptsächlich aus Melittin, bewirken an Mäusen in sub-

toxischen Mengen einen Strahlenschutzeffekt. Die Tiere wurden 24 Stunden bis zu einer Stunde nach Injektion einer Röntgenbestrahlung mit tödlichen Dosen unterzogen (52, 76, 77).
S h i p m a n und C o l e diskutieren für den Schutzeffekt Bienengift als Stressubstanz, die ein radioprotektives Adaptationssyndrom auslöst. Eine Funktionsänderung des hämopoetischen Systems oder die antibakterielle Wirkung werden als Schutz für möglich gehalten.

Bienengift wie auch Melittin wirken antibakteriell (15, 66). Dabei zeigt die Melittinfraktion ein qualitativ und quantitativ gleiches Hemmspektrum wie das Gesamtgift. H a b e r m a n n verweist in diesem Zusammenhang auf die Invertseifenstruktur des Bienengiftes (26).
Die vor Auftrennung in Einzelfraktionen beschriebenen Wirkungen des Gesamtgiftes stimmen größtenteils mit den Wirkungen von Melittin überein; vereinzelt sind die Effekte bei alleiniger Gabe von Melittin etwas abgeschwächt.

Die seit langem bekannte zentralerregende Wirkung des Bienengiftes (34, 55) geht auf die Fraktion

Apamin zurück. Bei Gabe des Gesamtgiftes wird die Apaminwirkung durch Melittin verdeckt (31, 32). Dabei treten auch die peripher- und zentralnervös angreifenden Wirkungen des Bienengiftes in Erscheinung (24, 25, 26, 33, 37, 63). Apamin kommt in 1,9 - 2,3prozentigem Anteil im Gesamtgift vor und ist ein lineares, stark basisches Polypeptid, bestehend aus 18 Aminosäuren. Die Verbindung ist schwefelreich, wobei der Schwefel in zwei Disulfidbrücken vorliegt. Die pharmakologische Wirksamkeit kann durch Oxydation mit Perameisensäure oder durch Reduktion mit nachfolgender Blockierung der SH-Gruppen stark vermindert werden. Das wird auch durch Trypsinbehandlung erreicht. Freie SH-Gruppen kommen nicht vor. Die Gefäßpermeabilität für Evans blue wird bei intravenöser Applikation an Ratten erhöht. Bei Mäusen, Ratten, Kaninchen (subkutan oder intravenös) ruft es über direkte Wirkung am ZNS charakteristische Vergiftungserscheinungen im Sinne anormaler Bewegung hervor. Nach initialer Ruhephase kommt es zu langanhaltender Steigerung der Spontanmotorik und Berührungsempfindlichkeit. Das konnte auch bei eigenen Versuchen beobachtet werden. Der Ansatzpunkt erfolgt direkt am Gehirn und auch am Rückenmark. Bei Ratten verlaufen die Erscheinungen etwas mehr athetotisch (26, 27, 31, 32, 35). Ratten sind für

Apamin empfindlicher als Mäuse (Ratten LD_{50} i. v. 2 mg/kg, Mäuse LD_{50} i. v. 4 mg/kg). Bei Mäusen liegt die Empfindlichkeit für Gesamtgift und Apamin im gleichen Bereich, nicht so bei Ratten.

Phospholipase A hat nur geringe pharmakologische Wirkung (65). Über die Bildung von Lysophospholipoiden kann sie hämolytisch wirken und so die Hämolyse durch Melittin verstärken (63).
MCD-Peptid vermag Mastzellen zu zerstören und die Gefäßpermeabilität an der Haut zu erhöhen, ohne jedoch dominierend zu wirken (26).

Im Vergleich mit den von S h i p m a n und C o l e und L a n g e n d o r f f gefundenen Ergebnissen an Mäusen ist der Schutzeffekt sowohl von Bienengiftgesamtextrakt wie auch von Apamin bei Ratten niedriger. Im letalen Strahlenbereich konnte hier keine schützende Wirkung erzielt werden, im subletalen Bereich ist sie vorhanden, wenn auch geringer als bei Mäusen. So kann mit Pflanzenölen die Überlebensrate röntgenbestrahlter Mäuse nach subletalen Dosen erhöht werden, während sie bei letalen Strahlendosen keinen Schutzeffekt zeigen (17).
Nach L a n g e n d o r f f werden nicht alle

Tierarten durch Schutzsubstanzen gleichermaßen geschützt (17, 48). Zum anderen kann hier auch die unterschiedliche Giftempfindlichkeit bei Mäusen und Ratten eine Rolle spielen. Die im Versuch gewählte Giftdosis liegt wohl an der oberen Grenze ihrer Schutzfähigkeit. Denn bei den Tieren, denen bei einer Dosis von 640 R 7,44 µg Bienengift appliziert wurde, ist der Unterschied zwischen ihrer Überlebensrate und jener der Kontrollgruppe 5 %, bei den Ratten, die 6,0 µg Bienengift erhielten, 30 % (siehe Abb. 3 und 5). Während von den mit 0,14 µg Apamin geschützten Tieren mehr überlebten als von der Kontrollgruppe, sind sämtliche mit 0,23 µg Apamin gespritzten Tiere am 14. Tag post radiationem ad exitum gekommen (Abb. 11).

Bienengift weist im subletalen Dosisbereich einen Schutzeffekt nur dann auf, wenn die Injektion 24 Stunden vor Bestrahlung erfolgt. 12 Stunden vor Bestrahlung behandelt, sind die Tiere am 12. Tage tot. Verabfolgt man die Substanz 6 Stunden vor Bestrahlung, ergibt sich kein Unterschied zur Kontrollgruppe (Abb. 10). Mit 30 Minuten vor oder unmittelbar nach Bestrahlung verabreichtem Bienengift erzielen auch S h i p m a n und C o l e keinen Schutzeffekt.

Betrachtet man dagegen die mit Apamin gespritzten Tiere, so erhöht sich die Überlebensrate dieser Ratten bei Applikation gleicher Giftmengen 24, zwölf oder sechs Stunden vor Bestrahlung, wobei der Unterschied zur Kontrollgruppe immer bei 20 % liegt.

Verabreicht man Ratten 24 Stunden vor Bestrahlung mit 640 R Bienengift, so werden sie strahlenresistenter als die nur mit Lösungsmittel behandelten Kontrolltiere. Die Strahlenempfindlichkeit jedoch nimmt zu, wenn man die gleichen Giftmengen zwölf oder sechs Stunden vor dem Strahleninsult appliziert. Es wäre denkbar, daß durch das Bienengift Reaktionen im Organismus ausgelöst werden, die nach sechs oder zwölf Stunden noch nicht zur Auswirkung kommen, nach 24 Stunden jedoch zu einem Schutzeffekt führen. Die von S h i p m a n und C o l e diskutierte Funktionsänderung des hämopoetischen Systems könnte eine solche Maßnahme sein.
Der durch Apamin vermittelte Schutzeffekt bei der von 24 - sechs Stunden reichenden Praemedikation steht im Einklang mit der oben geschilderten, langanhaltenden, zentralerregenden Wirkung von Apamin (bei Mäusen bis zu mehreren Tagen (32)).

Beim Vergleich der Schutzeffekte durch Bienengift oder Apamin erreicht die Gesamtfraktion einen besse-

ren Schutz. Bei L a n g e n d o r f f sind die Ergebnisse beider Stoffe analog (52). Die Ergebnisse, die S h i p m a n und C o l e mit Gesamtextrakt bzw. der Polypeptidfraktion erzielten, sind unterschiedlich (76, 77).
Eventuell kann das mit der unterschiedlichen Giftempfindlichkeit dieser beiden Tierarten erklärt werden, da die Relation des Verhältnisses Apamin zu Gesamtgift bei beiden Spezies gleich, die Ratten aber für Apamin empfindlicher sind. Z s e b ö k sah bei Ratten eine geringere Schutzwirkung von AET als bei Mäusen, wobei die Toxizität bei Ratten ebenfalls höher lag (88). Zudem scheinen mehrere Mechanismen für das Zustandekommen einer Erhöhung der Überlebensrate bei den geschützten Tieren verantwortlich zu sein. S h i p m a n und C o l e erzielen einen Schutzeffekt sowohl mit Gesamtgift als auch mit einer Polypeptidfraktion, die hauptsächlich aus Melittin bestand. Mit Melittin allein liegen die Ergebnisse von L a n g e n d o r f f weit unter denen, die mit Gesamtgift und Apamin erzielt wurden.

Betrachtet man die unterschiedlichen Überlebensraten 30 Tage nach Bestrahlung mit 640 R bei den Kontrollgruppen, die teils im Winter und teils im Sommer registriert wurden, so soll in diesem Zusammen-

hang auf die Arbeiten von P o c h e m und Mitarb. (21, 67, 68) verwiesen werden. Auf Grund ihrer Beobachtungen ließ sich feststellen, daß die Strahlensensibilität in der dunklen Jahreszeit bei Bestrahlung am Abend höher ist als bei den am Morgen bestrahlten Tieren. Die Verhältnisse während der hellen Jahreszeit liegen jedoch umgekehrt. Danach können die unterschiedlichen Ergebnisse bei diesen Kontrollgruppen auch nicht verglichen werden.

Bei der ersten Versuchsreihe konnte mit Bienengift auch im subletalen Dosisbereich keine Erhöhung der Überlebensrate bewirkt werden (55 zu 50 %). Hier lag die verabreichte Giftmenge in einem Bereich, der wohl zu einer Kompensation der durch Gift erzielten Schutzeffekte und der durch Gift gesetzten Schädigung führte (siehe Abb. 3 und 5). Bei Wiederholung des Versuchs mit einer niedrigeren Giftmenge (6,0 μg) wurde die Überlebensrate um 30 % erhöht.

Bei der Suche nach dem Mechanismus, der einen Strahlenschutzeffekt bedingt, findet man unter den Inhaltsstoffen des Bienengiftes Substanzen, deren Schutzfunktion bereits erforscht ist, und pharmakologische Wirkungen, die eine solche Schutzfunktion ermöglichen. Histamin und Serotonin sind Strahlenschutzsubstanzen. Beide wirken pharmakodynamisch

(43, 44). Körpereigenes Serotonin soll dabei keine Rolle spielen und würde für diese Betrachtung ausscheiden. Die Bedeutung von dem im Bienengift nur gering vorkommenden Histamin, für das der Mechanismus der Sauerstoffpartialdruck-Herabsetzung in blutbildenden Geweben diskutiert wird, dürfte bei der hier verwendeten Dosierung nur gering sein.

Nach Bekanntwerden von Veränderungen im Funktionsablauf des ZNS bei Einwirken von subletalen und letalen Röntgenstrahlendosen wurde eine Reihe zentraldämpfender und zentralerregender Stoffe auf eine Strahlenschutzwirkung hin untersucht (6, 51, 54, 56). Sowohl mit zentraldämpfenden wie auch -erregenden Stoffen konnte eine Steigerung der Strahlenresistenz erzielt werden. Jedoch bewirken nicht alle Substanzen mit diesen zentralnervösen Eigenschaften einen Schutzeffekt. Man muß dabei auch periphere Auswirkungen berücksichtigen und solche, die Beziehungen zur Hypophyse-Nebenniere aufweisen. Es liegt nahe, auf Grund des allein durch Apamin bedingten Schutzeffektes an einen über das ZNS ablaufenden, erregenden Mechanismus zu denken. Diese Wirkung dürfte bei Verabreichung von Gesamtgift durch die potentiell strahlenschutzwirkenden Fraktionen wie das biogene Amin Histamin oder das aus Mastzellen frei-

gesetzte Serotonin verstärkt werden.

Die antibakterielle Wirkung des Bienengiftes (15, 16) könnte die durch den Strahleninsult geminderte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen erhöhen (7). Die alleinige Ursache der Bienengiftschutzwirkung kann nicht davon hergeleitet werden, solange für Apamin nicht auch ein entsprechender antibakterieller Effekt nachgewiesen ist.
Schließlich ist auch noch daran zu denken, daß Apamin ein sehr schwefelreiches Peptid mit vier Halbcystinen in nicht reduziertem Zustand ist (33).
An diese Schwefelgruppen ist die pharmakologische Wirksamkeit von Apamin gebunden. So wäre zumindest denkbar, daß die Anwesenheit von Schwefel im Molekül für einen chemischen Strahlenschutz mitverantwortlich wäre. Die SH-Gruppen-tragenden Stoffe nehmen unter den Strahlenschutzsubstanzen einen bedeutenden Platz ein (3, 9, 20, 36, 48, 60).
Aber auch das Disulfid Cystamin, das die für schwefelhaltige Schutzsubstanzen geforderte SH-Gruppe nicht besitzt, jedoch eine basische Aminogruppe trägt, hat gute Schutzwirkung (48). Disulfid und Aminogruppen sind auch dem Apamin eigen. Es könnte so eventuell in der Lage sein, im Organismus den von B a c q angegebenen chemischen Schock auszulösen

und so den Organismus strahlenresistent zu machen (2).

Das zentralerregende Apamin kann im subletalen Strahlenbereich und bei verwendeten Giftdosen die Strahlenresistenz von Ratten erhöhen. Bei Gabe von Gesamtgift wird dieser Schutzeffekt noch etwas erhöht, was sich durch die möglichen Wirkungsmechanismen des Bienengiftes erklären ließe. Die so durch ein Pharmakon beeinflußbaren Veränderungen am ZNS im Hinblick auf einen Strahlenschutzeffekt im subletalen Strahlenbereich entsprechen den Ergebnissen von L a n g e n d o r f f mit Tryptamin und Benzedrin (51, 54).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es sollte die Frage geprüft werden, ob Bienengift bei prophylaktischer Verabreichung einen Strahlenschutzeffekt an Ratten nach Röntgenganzkörperbestrahlung bewirkt und ob dieser Schutzeffekt durch die zentralerregende Bienengiftfraktion Apamin bedingt ist. Zu den Versuchen wurden 558 weiße Ratten verwendet.

I. Das Gift wurde 24 Stunden vor Bestrahlung in unterschiedlichen Mengen (Bienengift: 1,24 µg; 3,0 µg; 6,0 µg; 6,2 µg; 7,44 µg; 8,0 µg/g KG; Apamin: 0,03 µg und 0,14 µg/g KG) subkutan injiziert. Von insgesamt 177 auf diese Art vorbehandelten und mit 950 R (LD_{100}) bestrahlten Tieren starben alle, ebenso 70 Kontrolltiere, denen nur Lösungsmittel appliziert worden war.

II. 74 Ratten wurden in gleicher Weise je 6,0 µg/g KG Bienengift und 48 Ratten je 0,14 µg/g KG Apamin verabreicht. Ein Teil der Tiere wurde nach 24, ein anderer nach zwölf und das letzte Drittel bereits nach sechs Stunden mit 640 R bestrahlt. Die Überlebenskurven und die Überlebensrate 30 Tage nach Bestrahlung wurden ermittelt und mit denen eines Kontrollkollektives verglichen.
Bei Verabfolgung des Giftes 24 Stunden vor Bestrah-

lung mit 640 R konnte die Überlebensrate durch Bienengift auf 60 % gegenüber 30 % der Kontrollgruppe erhöht werden. Bei zwölfstündigem Abstand zwischen Applikation und Strahleninsult erfolgte ein auffallend früher Exitus, bei sechsstündigem Intervall ergab sich kein Unterschied zur Kontrollgruppe. Mit Apamin konnte bei 24stündigem Abstand die Überlebensrate nur um 15 % auf 45 % gegenüber 30 % der Vergleichsgruppe gesteigert werden; bei sechs- und zwölfstündigem Abstand war sie um 21 bzw. 22 % erhöht.

Durch Verabreichen von Bienengift oder Apamin ließ sich bei tödlicher Bestrahlung (950 R) keine strahlenresistenzsteigernde Wirkung erreichen. Für mit 640 R bestrahlte Ratten konnte mit Bienengift wie auch mit Apamin die Überlebensrate nach 30 Tagen gering erhöht werden. Die Verkürzung der Zeit zwischen Applikation und Strahleneinwirkung führte bei mit Apamin geschützten Tieren zu einer geringen Zunahme des resistenzsteigernden Effekts.

Die Ergebnisse wurden mit den Versuchen S h i p m a n s , C o l e s und L a n g e n d o r f f s an Mäusen verglichen. Neben einem Schutzmechanismus, der durch die Wirkung auf das ZNS eintritt, wurde

zusätzlich eine Beeinflussung des hämopoetischen Systems durch die Giftapplikation in Erwägung gezogen.

Tabelle 1: ÜBERLEBENSRATEN 30 TAGE NACH BESTRAHLUNG MIT 640 R

(Versuche: Jan. bis März; Bestrahlungszeit über ganzen Tag verteilt;

* Tierhaltung: 25 Tiere pro Käfig)

Bestrahlungs-Dosis (R)	Behandlung µg/g Körpergew.	Zeitpunkt d. Injektion (Std. v. Bestr.)	Injektions-Art	Zahl d. Versuchstiere	Überlebende Tiere	Überlebensrate n. 30 Tagen in %
640	Lösungsmittel *	24	subkutan	50	25	50
640	7,44 Bienengift	24	subkutan	20	11	55
640	0,06 Apamin	24	intraper.	21	11	48
640	0,15 Apamin	12	subkutan	20	12	60

Tabelle 2: ABHÄNGIGKEIT DER STRAHLENSCHUTZWIRKUNG VOM ZEITPUNKT DER GIFTINJEKTION

GZ = Anzahl der Tiere; ÜLR % = Überlebensrate in % nach 30 Tagen;

Bestrahlung mit 640 R; subkutane Applikation

Behandlung	Zeitpunkt der Injektion des Giftes vor Bestrahlung								
	24 Stunden			12 Stunden			6 Stunden		
µg/g Körpergewicht	GZ	ÜLR %	Diff. z. Kontrollgr.	GZ	ÜLR %	Diff. z. Kontrollgr.	GZ	ÜLR %	Diff. z. Kontrollgr.
Lösungsmittel	20	30	-	21	19	-	27	22	-
Bienengift 6,0	20	60	+ 30	20	0	- 19	34	21	- 1
Apamin 0,14	20	45	+ 15	10	40	+ 21	18	44	+ 22

Tabelle 3: ÜBERLEBENSRATEN 30 TAGE NACH BESTRAHLUNG MIT 950 R

Bestrahlungs-Dosis (R)	Behandlung µg/g Körpergew.	Zeitpunkt d. Injektion (Std. v. Bestr.)	Zahl d. Versuchstiere	Überlebende Tiere	Überlebensrate in %
950	Lösungsmittel	24	20	0	0
950	3,0 Bienengift	24	10	0	0
950	6,0 Bienengift	24	18	0	0
950	8,0 Bienengift	24	10	0	0
950	0,14 Apamin	24	18	0	0

Versuche: April bis Aug.; Bestrahlung nur vormittags; Injektion des Giftes: subkutan; Haltung der Tiere: 10 pro Käfig

950	Lösungsmittel *	24	50	0	0
950	1,24 Bienengift *	24	50	0	0
950	6,20 Bienengift	24	9	0	0
950	7,44 Bienengift	24	12	0	0
950	0,03 Apamin *	24	50	0	0

Versuche: Jan. bis März; Bestrahlung über ganzen Tag verteilt; Subkutan-Injektion; * Tierhaltung: 25 pro Käfig

Tabelle 4: SCHUTZEFFEKT VON PROPHYLAKTISCH VERABREICHTEM BIENENGIFT UND APAMIN

Versuche: April bis August; Bestrahlung nur vormittags; Injektionsart: subkutan; Tierhaltung: 10 pro Käfig

Bestrahlungs-Dosis (R)	Behandlung µg/g Körpergew.	Zeitpunkt d. Injektion (Std. v. Bestr.)	Zahl d. Versuchstiere	Überlebende Tiere	Überlebensrate in %
640	Lösungsmittel	24	20	6	30
640	6,0 Bienengift	24	20	12	60
640	0,14 Apamin	24	20	9	45
640	Lösungsmittel	6	27	6	22
640	6,0 Bienengift	6	34	7	21
640	0,14 Apamin	6	18	8	44
640	Lösungsmittel	12	21	4	19
640	6,0 Bienengift	12	20	0	0
640	0,14 Apamin	12	10	4	40
640	0,23 Apamin	12	10	0	0

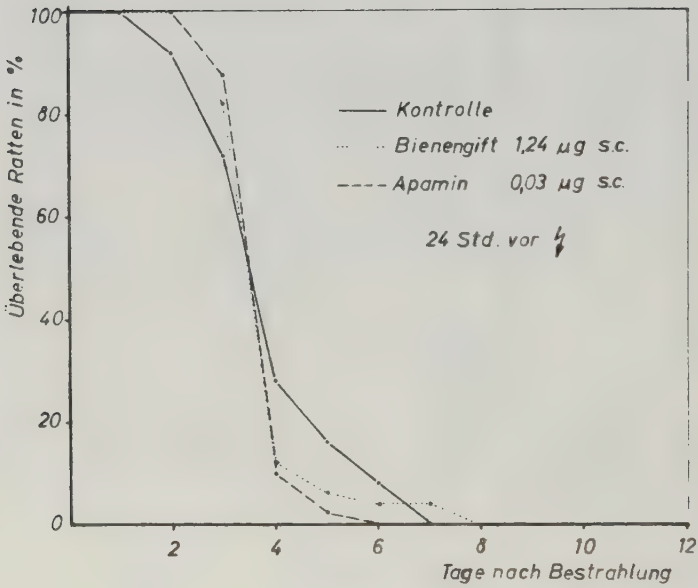


Abb. 1: Absterbekurven bei Bestrahlung mit 950 R nach subkutaner Applikation von Bienengift, Apamin und Salzlösung 24 Stunden vor Bestrahlung

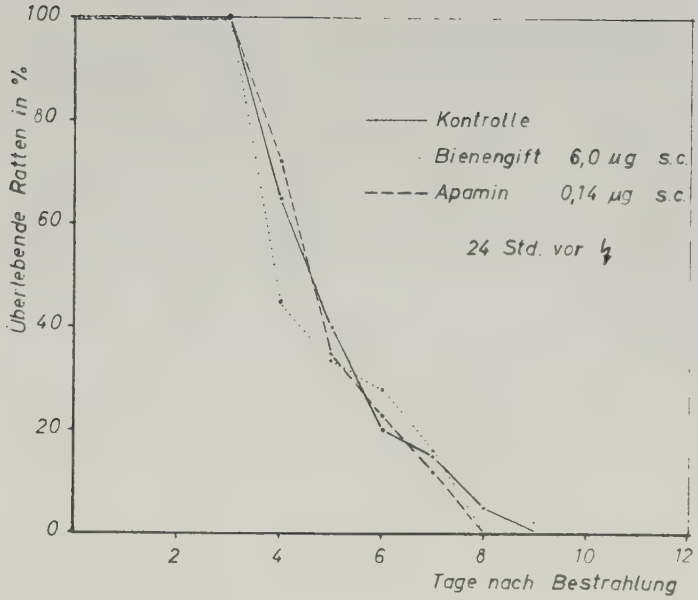


Abb. 2: Absterbekurven nach Bestrahlung mit 950 R 24 Stunden vor Bestrahlung wurde den Ratten 6,0 µg Bienengift/g Körpergewicht, bzw. 0,14 µg Apamin/g KG bzw. Lösungsmittel subkutan injiziert.

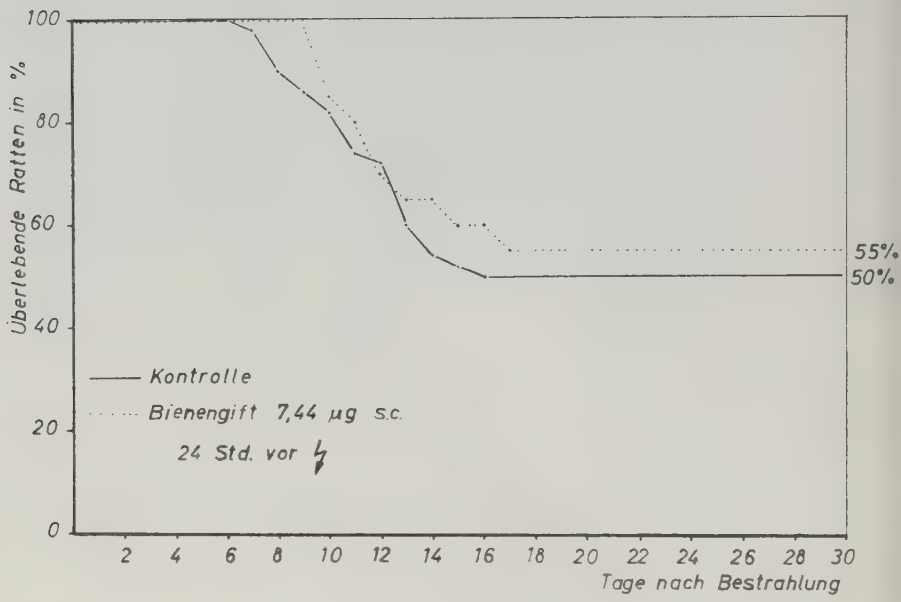


Abb. 3: Absterbekurven bei Bestrahlung mit 640 R nach subkutaner Injektion von 7,44 µg Bienengift/g KG bzw. isotoner NaCl 24 Stunden vor Bestrahlung

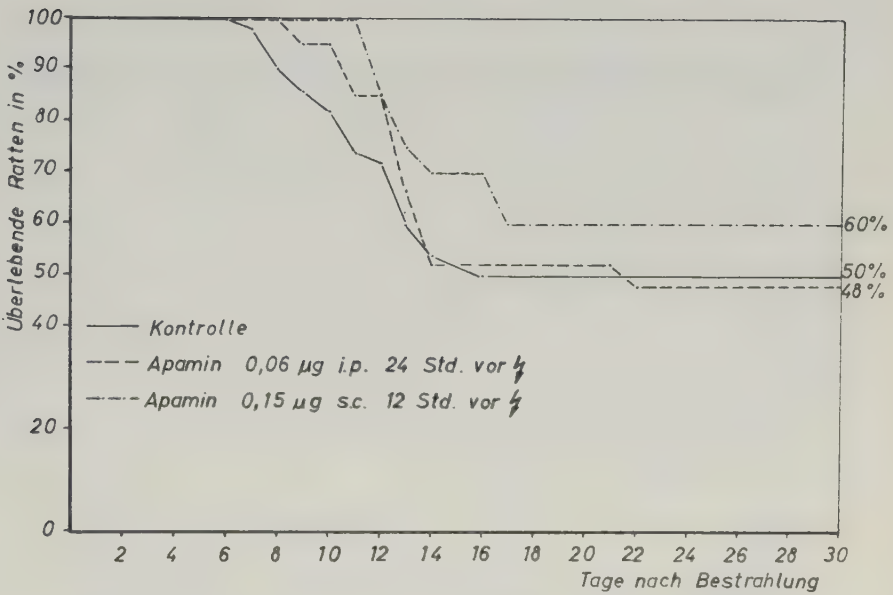


Abb. 4: Absterbekurven bei Bestrahlung mit 640 R
24 Stunden vor Bestrahlung wurde einer Gruppe je 0,06 µg Apamin/g KG intraperitoneal, einer zweiten Gruppe 12 Stunden ante radiationem je 0,15 µg Apamin/g KG subkutan und einer dritten Gruppe nur Lösungsmittel injiziert.

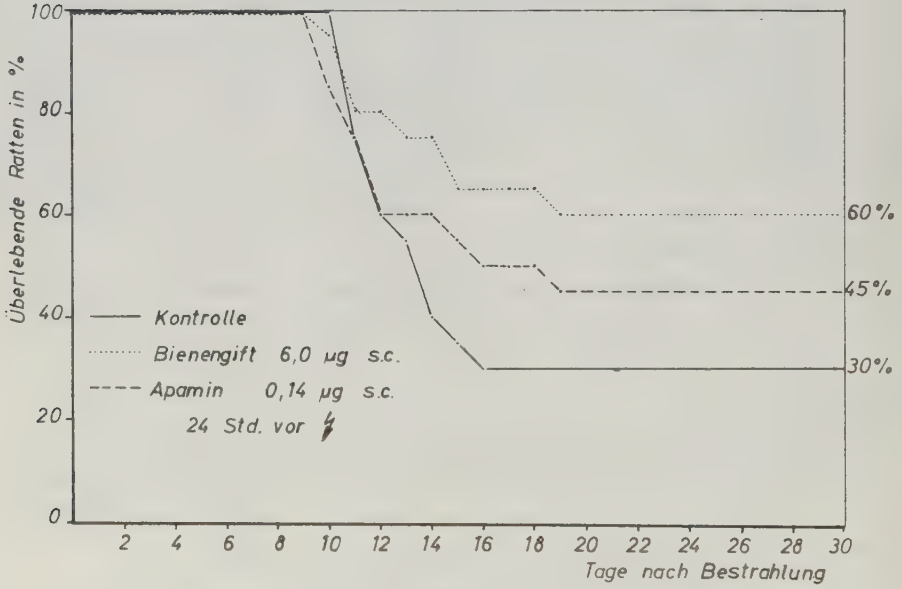


Abb. 5: Strahlenschutzeffekt von Bienengift und Apamin
Absterbekurven nach subkutaner Applikation von 6,0 µg Bienengift/g KG, bzw. 0,14 µg Apamin bzw. Lösungsmittel 24 Stunden vor Bestrahlung mit 640 R

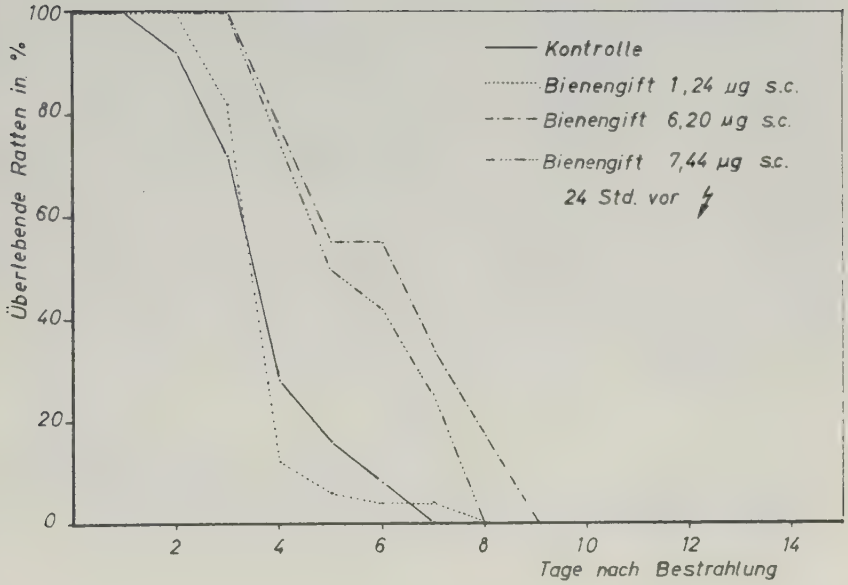


Abb. 6: Absterbekurven nach Bestrahlung mit 950 R 24 Stunden vor Bestrahlung wurde 1,24 µg, bzw. 6,2 µg, bzw. 7,44 µg Bienengift/g KG bzw. Lösungsmittel subkutan injiziert.

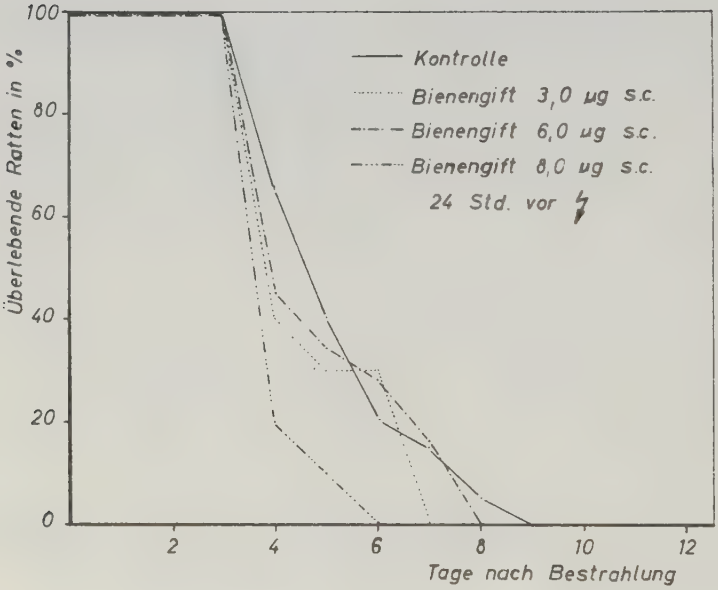


Abb. 7: Absterbekurven nach Bestrahlung mit 950 R 24 Stunden vor Bestrahlung wurde den Tieren 3,0 µg, bzw. 6,0 µg, bzw. 8,0 µg Bienengift/g KG bzw. Lösungsmittel subkutan appliziert.

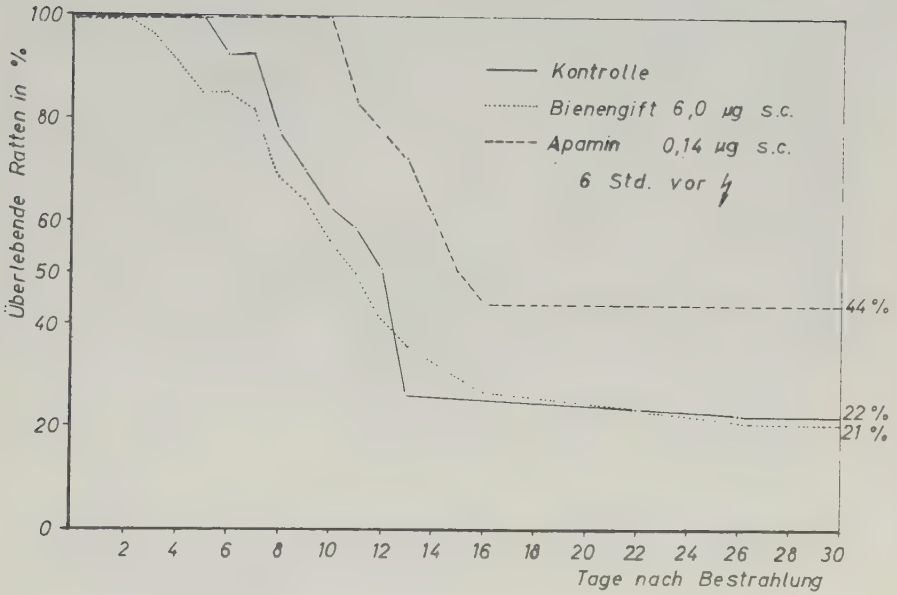


Abb 8: Abhängigkeit des Schutzeffektes vom Zeitpunkt der Giftapplikation vor der Bestrahlung
Absterbekurven bei subkutaner Verabreichung von 6,0 µg Bienengift/g KG, bzw. 0,14 µg Apamin/g KG bzw. Lösungsmittel 6 Stunden vor Bestrahlung mit 640 R

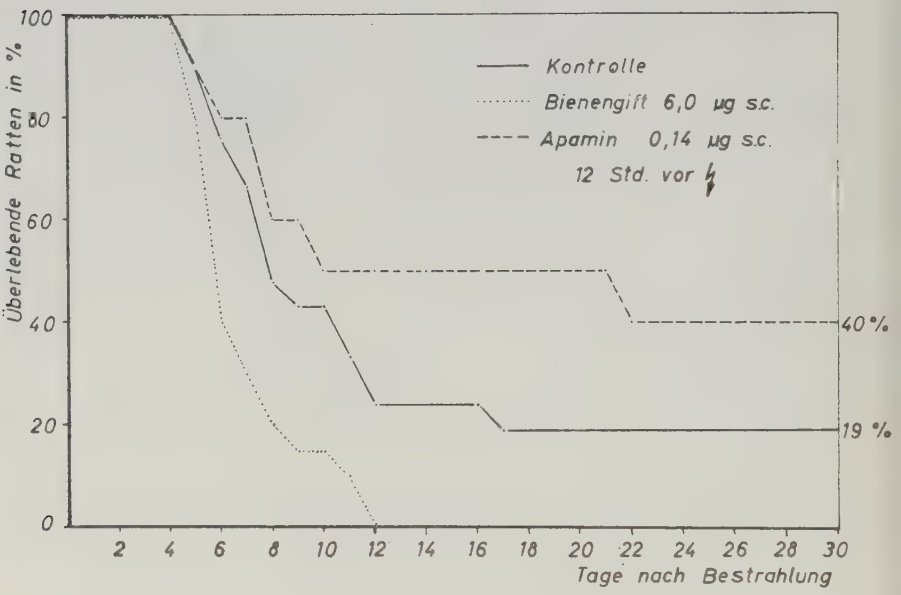
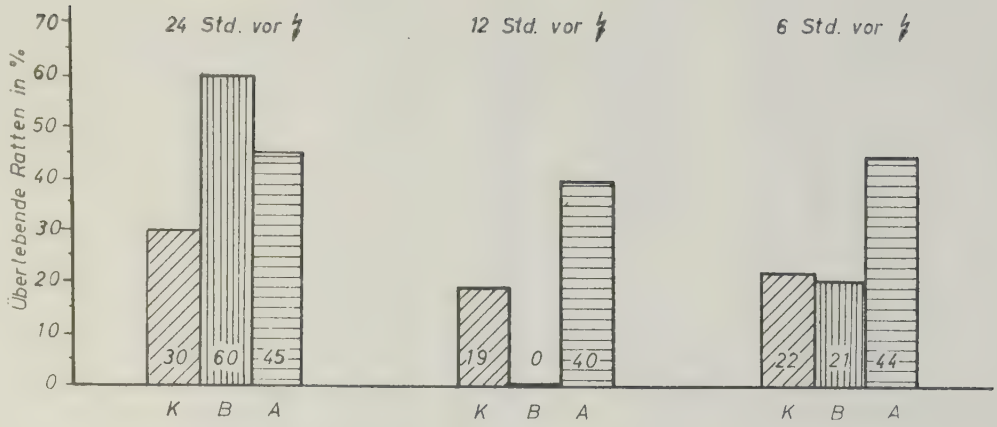


Abb. 9: Abhängigkeit des Schutzeffektes vom Zeitpunkt der Giftapplikation vor der Bestrahlung
Absterbekurven bei subkutaner Verabreichung von 6,0 µg Bienengift/g KG, bzw. 0,14 µg Apamin/g KG bzw. Lösungsmittel 12 Stunden vor Bestrahlung mit 640 R



K = Kontrolle, B = Bienengifttiere, A = Apamintiere

Abb. 10: Abhängigkeit der Strahlenschutzwirkung vom Zeitpunkt der Giftinjektion
Subkutane Applikation von 6,0 µg Bienengift/g KG, bzw. 0,14 µg Apamin/g KG bzw. Lösungsmittel vor einer Bestrahlung mit 640 R

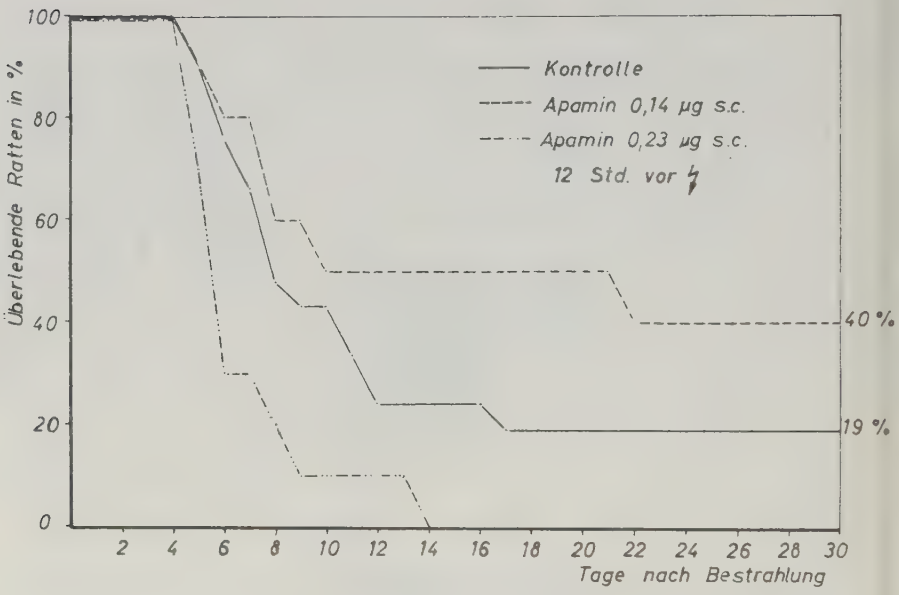


Abb. 11: Unterschiedlicher Verlauf der Absterbekurven bei subkutaner Applikation von 0,14 µg, bzw. 0,23 µg Apamin/g KG bzw. Lösungsmittel 12 Stunden vor Bestrahlung mit 640 R

Zum Schluß der Arbeit gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr. med. H. B r a u n für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und die allzeit freundliche Unterstützung bei Problemen während der Durchführung meiner Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. E. W o l l h e i m danke ich für die mir in seiner Klinik gebotene Arbeitsmöglichkeit und für die Übernahme des Korreferates.

Fräulein Margit S a l t i n und Fräulein Brigitte K r a e m e r möchte ich ganz herzlich für die Unterstützung beim Bestrahlen und Herrn Herbert L i s s o n für die Hilfe bei der Pflege der Tiere danken.

Für die großzügige Unterstützung und die Überlassung der Giftsubstanzen sei der Firma Heinrich M a c k Nachf., Chem.-Pharm. Fabrik, herzlich gedankt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANDREWS, J. R. — A concept of radiosensitivity Roentgenology 87, (1962): 601

2. BACQ, Z. M. — Über die Notwendigkeit einer Neuinterpretation der Wirkungen schwefelhaltiger Strahlenschutzstoffe beim Säugetier In: Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Bd. 6, Jahrbuch der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte e. V. Hrsg.: Melching H.-J., Frik W. u. a. Verlag Rombach & Co., Freiburg i. Br., 1966, S. 49

3. BACQ, Z. M. und P. ALEXANDER — Chemische Schutzwirkung gegen Röntgen- und γ-Strahlen In: Grundlagen der Strahlenbiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, S. 296 - 335

4. BACQ, Z. M. und P. ALEXANDER — Pathologische Physiologie der Strahlenkrankheit und ihre Behandlung In: Grundlagen der Strahlenbiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, S. 286 - 295

5. BARTH, G., H. FINGER und L. BONNKE — Untersuchungen zur Wirkungsweise von sogenannten Strahlenschutzmitteln und Mitteln gegen Strahlenschäden Arzneim. Forsch. 17, (1967): 763 - 767

6. BECKER, H.-W. und C. BECKER — Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Atemzentrums durch Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 129, (1966): 51

7. BETZ, E. H. — Strahlenbelastung und Infektion
In: Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Bd. 4, Jahrbuch der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte e. V., (1964) S. 325
Hrsg.: Melching H.-J., Frik W. u. a.
Verlag Rombach & Co., Freiburg i. Br., 1964,

8. BRAUN, H. — Strahlenbelastung und Umwelteinflüsse
ebenda Bd. 4, S. 357

9. BRAUN, W., E. J. KIRNBERGER, G. STILLE und V. WOLF — Vergleich einiger Sulfhydrilverbindungen im Strahlenschutz nach Wirkungsgrad und Zeitabhängigkeit
Strahlentherapie 108, (1959): 262

10. CROWTHER, J. A. — A theory of the action of X-rays on living cells
Proc. Cambridge phil. Soc. 23, (1926): 284 - 87

11. DALE, W. M. — The effect of X-rays on the conjugated protein α-amino-acid oxidase
Biochem. J. 36, (1942): 80 - 85

12. DESSAUER, Fr. — Über einige Wirkungen von Strahlen I
Z. Phys. 12, (1922): 38 - 47

13. DOERY, H. M. and J. E. PEARSON — Phospholipase B in Snake Venoms and Bee Venom
Biochem. J. 92, (1964): 599 - 602

14. ELLINGER, F., J. E. MORGAN, E. B. COCK — The use of small laboratory animals in medical radiation biology IV, Correlation of physical factor with the biological effect produced by total body irradiation of guinea pigs
Cancer 9, (1956): 768 - 72

15. FENNELL, J. F., W. H. SHIPMAN and L. J. COLE — Antibacterial action of a bee venom-fraction (melittin) against a penicillin-resistant staphylococcus and other microorganisms
Comm. of the U. S. Naval Radiological Defense Laboratory (1967)

16. FLECKENSTEIN, A., G. BERG, J. GAYER, S. SCHÖNIG — Über die Dehydrasen-Hemmung durch Schlangengifte und die Inaktivierung des dehydrasenhemmenden Prinzips durch antitoxische Sera
Arch. exper. Path. und Pharmakol. 213, (1951): 265 - 82

17. FLEMMING, K., und C. FLEMMING — Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz
57. Mitteilung: Die Wirkung von Pflanzenölen auf die Überlebensrate röntgenbestrahlter Mäuse
Strahlentherapie 125, (1964): 273

18. FLIEDNER, T. M. — Zur Hämatologie des akuten Strahlensyndroms
Strahlentherapie 112, (1960): 543 - 60

19. FOCHEM, K. — Pathologie und Symptomatik des Bestrahlungssyndroms
Strahlentherapie 104, (1957): 416

20. FOCHEM, K., W. MICHALICA und E. PICHA — Zur Wirkung der Sulfhydrilkörper als Strahlenschutzstoff in einer Kombination mit Fructose
Strahlentherapie 134, (1967): 279

21. FOCHEM, K., W. MICHALICA und E. PICHA — Über die pharmakologische Beeinflussung der tagesrhythmischen Unterschiede in der Strahlenwirkung und zur Frage der jahreszeitlich bedingten Unterschiede der Strahlensensibilität bei Ratten und Mäusen
Strahlentherapie 133, (1967): 256 - 67

22. FRICKE, H., E. J. HART and H. P. SMITH — Chemical reaction of organic compounds with X-ray activated water
J. chem. Phys. 6, (1938): 229

23. FRITZ-NIGGLI, H. — Strahlenbiologie (Grundlagen und Ergebnisse)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959

24. FRÖHNER, E., - VÖLKER — Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1950, S. 382 - 83

25. GERLICH, N. — Die Bestimmung der zentralnervösen Wirkung des Bienengiftes und des Giftes von Lachesis Jararacu
Arch. exper. Path. und Pharmakol. 211, (1950): 97 - 100

26. HABERMANN, E. Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie der Inhaltsstoffe von Hymenopterengifte
In: Ergebnisse der Physiologie, Reviews of Physiology, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1968, S. 220 - 312

27. HABERMANN, E. Recent studies on hymenoptera venoms
Proc. II. Internat. Pharmakol. Meeting, Prague 9, (1963): 53 - 61

28. HABERMANN, E. Untersuchungen über die Hemmung der Blutgerinnung durch Bienengift
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 223, (1954): 182 - 97

29. HABERMANN, E., und J. JENTSCH Sequenzanalyse des Melittins aus seinen tryptischen und peptischen Spaltstücken
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 348, (1967): 37 - 50

30. HABERMANN, E., und J. JENTSCH Über die Struktur des toxischen Bienengiftpeptides Melittin und deren Beziehung zur pharmakologischen Wirkung
Arch. exp. Path. Pharmak. 253, (1966): 40

31. HABERMANN, E., und K. G. REIZ Apamin: ein basisches, zentral erregendes Polypeptid aus Bienengift
Die Naturwissenschaften 51, (1963): 61

32. HABERMANN, E., und K. G. REIZ — Ein neues Verfahren zur Gewinnung der Komponenten von Bienengift, insbesondere des zentralwirksamen Peptids Apamin
Biochem. Z. 341, (1965): 451 - 66

33. HABERMANN, E., und K. G. REIZ — Zur Biochemie der Bienengiftpeptide Melittin und Apamin
Biochemische Z. 343, (1965): 192 - 203

34. HAHN, G. und H. LEDITSCHKE — Bericht deut. chem. Ges. 70, (1937): 1637
zit. nach 31 (Habermann, E. und K. G. Reiz)

35. HAUX, P., H. SAWERTHAL, E. HABERMANN — Sequenzanalyse des Bienengift-Neurotoxins (Apamin) aus seinen tryptischen und chymotryptischen Spaltstücken
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chemie 348, (1967): 737 - 38

36. HERVE, A., et Z. M. BACQ — Sulfocyanure, tocopherol et rayous X. C. R.
Soc. Biol. 143, (1949): 1158 - 59
zit. nach 23 (Fritz-Niggli, H.)

37. HOFMANN, H. T. — Über neuromuskuläre Wirkungen von Bienengift am Rattenzwerchfell
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 216, (1952): 250 - 57

38. HOLSTEN, D. R., und H.-S. STENDER — Die Wirkung von 180 KV- Röntgenstrahlen, Kobalt-60-γ-Strahlen und 17-Me V schnellen Elektronen auf das Lungengewebe

Strahlentherapie 131, (1966): 34

39. HORNUNG, G., H. BRAUN und H. KRACKHARDT — Die Strahlenempfindlichkeit der in Hypoxie bestrahlten Ratten Strahlentherapie 129, (1966): 422 - 437

40. JUNG, S. — Zucht und Haltung der wichtigsten Laboratoriumsversuchstiere VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1958

41. KAISER, E., H. MICHL — Das Gift von Apis mellifera In: Die Biochemie der tierischen Gifte, Franz Deuticke, Wien 1958, S. 22 - 35

42. KREIL, G. — Zur Reindarstellung und Charakterisierung von Melittin, dem Haupttoxin des Bienengiftes Monatsheft Chem. 96, (1965): 2061 - 2063

43. KOCH, R. — Untersuchungen über einen biolog. Strahlenschutz, 80. Mitteilung: Über quantitative Beziehungen des chemischen Strahlenschutzes zu seinem Wirkungsmechanismus Strahlentherapie 134, (1967): 102

44. KOCH, R. — Die quantitativen Beziehungen beim Strahlenschutz durch Histamin Strahlentherapie 125, (1964): 140

45. KOCH, R., H. MÖNIG — Zur Bedeutung der Molekülkonfiguration für die Entstehung einen Strahlenschadens

In: Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Bd. 7, (1967), S. 135

46. KOCH, R., H. MÖNIG — Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz, 74. Mitteilung: Lokalisation und Verhalten von Radikalen an bestrahlten Biochemikalien Strahlentherapie 131, (1966): 289

47. KOCH, W., G. HEIM — Die Haltung und Zucht von Versuchstieren Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1955

48. LANGENDORFF, H. — Grundlagen und Möglichkeiten eines biologisch-chemischen Strahlenschutzes bei äußerer Strahleneinwirkung Arzneim. Forsch. 15, (1965): 463 - 72

49. LANGENDORFF, H. — Das Problem des Reaktionsvorganges bei der biologischen Strahlenwirkung Strahlentherapie 88, (1952): 164

50. LANGENDORFF, H. — Grundlagen der Strahlenbiologie In: Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Bd. 2, (1963) S. 35 - 42

51. LANGENDORFF, H. und R. KOCH — Untersuchungen über einen biolog. Strahlenschutz, 18. Mitteilung: Die Wirkung zentralerregender Pharmaka auf das bestrahlte Tier Strahlentherapie 102, (1957): 58

52. LANGENDORFF, M. — Persönliche Mitteilung

53. LANGENDORFF, H. u. M. LANGENDORFF — Untersuchungen über einen biolog. Strahlenschutz, 72. Mitteilung:

Die Wirksamkeit verschiedener Strahlenschutzsubstanzen bei fraktionierter Röntgenbestrahlung bei Mäusen
Strahlentherapie 131, (1966): 37

54. LANGENDORFF, M., H. J. MELCHING, H. LANGENDORFF, R. KOCH, R. JAQUES — Untersuchungen über einen biolog. Strahlenschutz, 21. Mitteilung: Weitere Untersuchungen zur Wirkung zentralerregender und -dämpfender Pharmaka auf die Strahlenempfindlichkeit des Tieres
Strahlentherapie 104, (1957): 338

55. LANGER, J. — Über das Gift unserer Honigbiene
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 38, (1897): 381

56. LOCKER, A. und H. ELLEGAST — Die Strahlenschutzwirkung psychotroper Pharmaka
Strahlentherapie 129, (1966): 273

57. LÖHR, E. — Frühreaktionen des peripheren Blutes und des Knochenmarkes nach letaler Ganzkörperbestrahlung
Strahlentherapie 130, (1966): 245

58. MAGDON, E. — Untersuchungen zum Mechanismus der radioprotektiven Wirkung von Cysteamin
Strahlentherapie 124, (1964): 284

59. MAGGIORA, A. — Strahlentherapie 129, (1966): 438

60. MAURER, H. J. und A. SCHREIBER — Zur Frage des Schutzmechanismus der Sulfhydril (-SH-)Substanzen

Strahlentherapie 108, (1959): 73

61. MESSERSCHMIED, O. Auswirkungen atomarer Detonationen auf den Menschen
Verlag Karl Thiemig, München 1960, S. 61 - 137

62. NEUMANN, W. Neuere Untersuchungen über die Giftstoffe von Bienen und Schlangen
Die Naturwissenschaften 41, (1954): 322 - 26

63. NEUMANN, W. und E. HABERMANN Zur Charakterisierung der Wirkstoffe des Bienengiftes
Arch. exp. Path. u. Pharmak. 222, (1954): 367 - 86

64. NEUMANN, W. und E. HABERMANN In Hoppe-Seyler/Thierfelder: Hdb. physiol. und pathol.-chem. Analyse, Bd. IV. Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960, S. 801

65. NEUMANN, W. STRACKE Untersuchungen mit Bienengift und Histamin an der Formaldehydarthritis der Ratte
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 213, (1951): 8 - 17

66. ORTEL, S. und F. MARKWARDT Untersuchungen über die antibakteriellen Eigenschaften des Bienengiftes
Pharmazie 10, (1955): 743 - 745

67. PETERS, K. Veränderungen der Überlebenszeit von Ratten nach Ganzkörperbestrahlung zu verschiedenen Tageszeiten

Strahlentherapie 122, (1963): 554 - 57

68. PIZZARELLO, D. J. R. L. WITCOFSKI, A. E. LYONS — Variations in survival time after wholebody radiation at two times of day
Science 139, (1963): 349

69. PATT, H. M., E. B. TYREE, R. L. STRAUBE and D. E. SMITH — Cysteine protection against X-irradiation
Science 110, (1949): 213 - 14

70. PATT, H. M., D. E. SMITH, E. B. TYREE, R. L. STRAUBE — Further studies on modifikation of sensitivity to X-rays by cysteine
Proc. Soc. exp. Biol. 73, (1950): 18 - 21

71. RAJEWSKY, B. — Einwirkung ionisierender Strahlen auf komplexe Zellsysteme und höhere Organismen
Strahlentherapie 128, (1965): 1 - 10

72. RAJEWSKY, B. — Strahlendosis und Strahlenwirkung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956

73. RAJEWSKY, B., O. HEUSE und K. AURAND — Weitere Untersuchungen zum Problem der Ganzkörperbestrahlungen der weißen Maus
Zeitschrift für Naturforschung 8, (1953): 157 - 59

74. RISSE, O. — Einige Bemerkungen zum Mechanismus chemischer Röntgenreaktionen in wässerigen Lösungen
Strahlentherapie 34, (1929): 578 - 81

75. ROTHSCHILD, A. M. Histamin release by bee venom phospholipase A and Melittin in the rat
Brit. J. Pharmacol. 25, (1965): 59 - 66;
zit. nach 26, (Habermann, E.)

76. SHIPMAN, W. H. and L. J. COLE Increased Resistance of Mice to X-irradiation after the Injection of Bee venom
Nature (London) 215, (1967): 311 - 12

77. SHIPMAN, W. H. and L. J. COLE Increased Radiation resistance of mice injected with bee venom one day prior to exposure
US Naval Radiol. Def. Lab. 1 - 10, 20. Dec. 66
USNRDL - TR - 67 - 4

78. STODTMEISTER, R., T. M. FLIEDNER und S. SANDKÜHLER Die hämatologischen Grundlagen für die Beurteilung von Strahlenschutzmaßnahmen
Strahlentherapie 101, (1956): 296 - 307

79. STODTMEISTER, R. T. M. FLIEDNER Grundlagen, klinische Möglichkeiten und Grenzen der Knochenmarkzelltransfusion
In: Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Bd. 2 (1963) S. 187 - 99

80. STODTMEISTER, R., S. SANDKÜHLER und T. M. FLIEDNER Die Bedeutung der Gefäßwandschäden für die Pathogenese der Blutbildungsstörung bei Ratten nach Ganzkörperbestrahlung mit 15 MeV-Elektronen
Strahlentherapie 101, (1956): 308 - 17

81. TETSCH, Chr. und K. WOLFF — Untersuchungen über Analogien zwischen Bienen- und Schlangengift Biochem. Z. 288, (1936) S. 126

82. TRIBUKAIT, B. — Gesamt-Hämoglobin und Blutvolumen der Ratte nach subletaler Ganzkörper-Röntgenbestrahlung Acta radiol. 3, (1965): 1

83. WALD, B., V. VARTERESZ, L. BOZÓKY — Über die Bedeutung der Körperlage in der Entwicklung der allgemeinen Strahlenwirkung nach Röntgen-Ganzkörperbestrahlung Strahlentherapie 103, (1957): 294

84. WEISS, J. — Radiochemistry of aqueous solutions Nature 153, (1944): 748 - 50

85. WILK, W. — Probleme der Zucht und Haltung von Laboratoriumstieren Arch. exp. Path. u. Pharmak. 236, (1959): 217 - 20

86. WIRTH, W., G. HECHT, C. GLOXHUBER — Toxikologie-Fibel Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967, S. 340

87. ZSEBÖK, Z. B. und G. PETRÁNY jun. — Vergleichende Untersuchungen über den Schutzmechanismus von Cysteamin und AET beim "intestinalen Strahlentod" Strahlentherapie 127, (1965): 452

88. ZSEBÖK, Z. B. und G. PETRÁNY jun. — Schutzwirkung von AET beim gastrointestinalen Strahlensyndrom Strahlentherapie 125, (1964): 449

L E B E N S L A U F

Am 12. Januar 1941 wurde ich als Sohn des Heimleiters Josef Lang und seiner Frau Helene, geb. Koneberg, in Memmingen geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1947 bis 1951 in Amendingen bei Memmingen und von 1951 bis 1952 in Memmingen. 1952 trat ich in das humanistische Gymnasium meiner Heimatstadt ein und machte dort 1961 mein Abitur. Nach Absolvierung einer zweijährigen Wehrzeit bei der Bundeswehr in München begann ich im Wintersemester 1963/64 das Studium der Medizin in Würzburg. Im Herbst 1966 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Nach meinem ersten klinischen Semester in Würzburg studierte ich im Sommersemester 1967 in Graz und kehrte anschließend nach Würzburg zurück. Während der folgenden klinischen Semester fertigte ich die vorliegende Arbeit an. Von August bis September 1969 legte ich an der Universität Würzburg das medizinische Staatsexamen ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benützt habe, und daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hermann Lang

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10